Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel
(Direktor: Professor Dr. O. Gsell)

Phenacetinabusus und Nierenleiden

Analyse von 150 Fällen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Ute Raillard-Peucker
von Basel

Druckhaus Dörr, Ludwigsburg, 1967

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Otto Gsell

Tag der Promotion: 13. März 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Sonderdruck aus Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 101

Seitdem im Jahre 1953 Spühler und Zollinger (46) erstmals auf die Möglichkeit einer kausalen Bedeutung des Abusus phenacetinhaltiger Analgetika für chronische Nierenleiden hingewiesen haben, wurden diese Zusammenhänge nicht nur in vielen Kliniken der Schweiz beobachtet (1, 2, 9, 10, 11, 14, 24, 29, 30, 43, 45, 48, 49, 50, 53, 56), sondern anschließend auch in den skandinavischen Ländern (7, 16, 17, 22, 32, 33, 34), in zunehmender Zahl in Deutschland (13, 28, 35, 39, 40, 52), vereinzelt nun auch in anderen Ländern wie Großbritannien, den USA, Kanada, Südafrika, Australien, Neuseeland (59 a—f).

Im Laufe der Jahre wurden dann die pathologisch-anatomischen Befunde der chronischen interstitiellen Nephritis bei Phenacetinabusus präzisiert und gegliedert (5, 6, 25, 44, 48, 51, 58). Die vorliegende Untersuchung stellt eine Ergänzung der klinischen Arbeiten dar. Während drei Jahren wurden Patienten aus einem ambulanten internistischen Krankengut nach Abusus phenacetinhaltiger Analgetika befragt und auf pathologische Befunde, speziell der Nieren, Harnwege und der Psyche untersucht.

Eigene Erhebungen

In den drei Jahren vom 1. Juli 1962 bis 31. Juni 1965 wurden in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik, Basel, bei systematischer Befragung aller Neuaufgenommenen 150 Personen (38 Männer und 112 Frauen) gefunden, welche regelmäßig, täglich und über Monate und Jahre hin, phenacetinhaltige Schmerzmittel eingenommen hatten. Das sind rund vier Fälle auf 700 Neuuntersuchte pro Monat.

Die 150 Personen wurden unter den Gesichtspunkten der Nierenfunktionseinschränkung in vier Gruppen eingeteilt (Abb. 1).

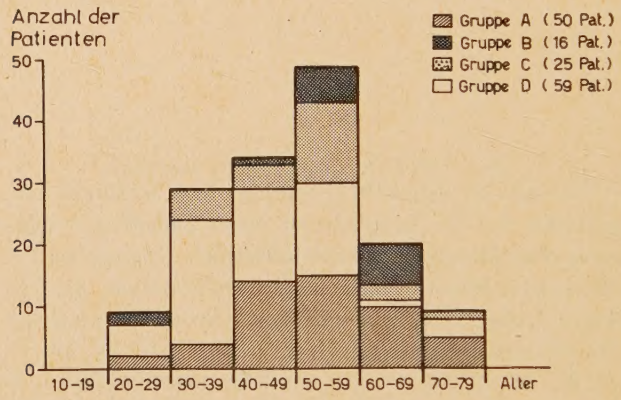


Abb. 1. Übersicht über das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung.

Gruppe A: Nierenleiden mit Insuffizienz. Als Kriterium für die renale Insuffizienz galten in erster Linie erniedrigte Werte von endogener Kreatinin-Clearance und Phenolrotprobe sowie erhöhte Harnstoffwerte: 50 Patienten (33,0%).

Gruppe B: Nierenleiden ohne Insuffizienz mit Harnwegsinfekt. Bei dieser Gruppe war eine Niereninsuffizienz weder laboratoriumsmäßig noch klinisch nachweisbar; es bestanden jedoch ein pathologischer Harnwegsbefund mit Infekt, pathologischer Sedimentsbefund und in manchen Fällen noch eine Hypertonie: 16 Patienten (10%).

Gruppe C: Verdacht auf bestehendes Nierenleiden, das heißt Personen, die eine Nierenerkrankung in der Anamnese angaben, oder solche, bei denen ein bestehendes

Nierenleiden auf Grund von Röntgen-, Biopsie- oder Sektionsbefund angenommen werden mußte: 25 Patienten (17%).

Gruppe D: Patienten ohne Nierenleiden, das heißt ohne nachweisbare Insuffizienz der Nieren und ohne pathologischen Harnwegsbefund: 59 Patienten (40%).

Eine Übersicht über die erhobenen Befunde in den verschiedenen Gruppen gibt Tabelle 1.

Tab. 1. Übersicht über die wichtigsten Befunde in den einzelnen Gruppen

Gruppe	A	B	C	D
Anzahl	50	16	25	59
Prozent der Gesamtheit	33%	10%	17%	40%
prozentueller Anteil der Frauen	76%	81%	84%	70%
mittleres Alter (Jahre) bei Abususbeginn	37	34	43	33
mittleres Alter (Jahre) bei Erfassung	51	48	51	43
mittlere Abususdauer (Jahre)	14,5	14	8	10,5
Phenacetineinnahme				
mittlere Tagesdosis (g)	1,67	0,9	1,2	1,25
mittlere Totalmenge (kg)	9,6	5,1	3,8	5,0
entsprechend etwa mittlerer Tablettenzahl	38 400	20 400	15 000	20 000
Bakterien im Urin in %	42,5%	88%	44%	—
Harnstoff über 48 mg in %	50%	—	48%	—
Hämoglobin <80% in %	48%	12%	32%	5%

Nierenleiden mit Insuffizienz

Gruppe A zeigt die typischen Befunde der chronisch interstitiellen Nephritis mit manifester Nierenfunktionsstörung. Vergleichen wir diese Gruppe in der Grundstruktur und in den Einzelbefunden mit anderen Kasuistiken der Literatur (8, 29, 30, 40), so ergibt sich in keinem Punkt ein wesentlicher Unterschied. Die Altersverteilung dieser Patienten gleicht der von Müller und Kielholz (30) beobachteten und ergibt keine Prädilektion einer bestimmten Altersklasse (Abbildung 1). Das Überwiegen

von Frauen unter den nierenkranken Personen mit Phenacetinabusus, die Phenacetinmenge sowie die Dauer des Abusus liegen in den von den genannten Autoren angegebenen Größenordnungen (s. auch 50), und zwar wurden 9,6 kg (max. 41,5 kg) durchschnittlich während 14,5 (3—54) Jahren bei einer Tagesdosis von 1—2 g Phenacetin (Durchschnitt 1,7 g, minimal 0,25, maximal 6,25 g) eingenommen.

Der Beginn des Abusus ging bei diesen Personen auf ein Durchschnittsalter von 37 Jahren zurück. Fünf Patienten begannen schon vor dem 20. Altersjahr Schmerzmittel einzunehmen, während der älteste Patient 67 Jahre zählte, als er damit anfing. Als die Niereninsuffizienz klinisch und humoral erstmals manifest wurde, betrug das Alter der Patienten im Durchschnitt 51 Jahre. Einen Überblick über Abususdauer und Tagesdosis sowie Totalmenge der eingenommenen phenacetinhaltigen Medikamente — bevorzugt war Saridon® (Propyphenazon, Phenacetin und Coffein) (22 Patienten), gefolgt von Kafa-Pulver (Aminophenazon, Phenacetin und Coffein) (acht Patienten) — gibt Tabelle 1. Klinisch lag nie ein akutes Nierenleiden vor. Diese Personen begaben sich wegen diffuser Allgemeinbeschwerden, wie Müdigkeit, Kopfweh, auch Rückenschmerzen, in Behandlung. Aus den Laboratoriumsuntersuchungen allein konnte kein sicherer Schluß auf die Art des Nierenleidens gezogen werden, wie dies auch von Nieth (31) und von Mertz (26) ausdrücklich gesagt wird, so daß bisweilen eine Diskrepanz zwischen klinischer und späterer bioptischer Diagnose sichtbar wurde. Praktisch wird hier nur die Niereninsuffizienz diagnostiziert. Bemerkenswert erscheint, daß die Hälfte dieser Fälle von chronischer interstitieller Nephritis bei Phenacetinabusus keine bakterielle Infektion der Harnwege zeigt. Bakterien im Urin fanden sich 20mal. Die übrigen 27 Fälle blieben auch bei wiederholten Untersuchungen negativ. Von Bakterien wurden nachgewiesen: E. coli 13mal und

Enterokokken siebenmal; mitunter bestand eine Mischflora. Parallel zum Bakterienbefall der Harnwege fand sich eine Vermehrung des Sedimentes: massenhaft Leukozyten, zum Teil in Haufen vorkommend, vereinzelt Erythrozyten, vermehrt Rund- und Plattenepithelien.

In der Gruppe ohne Bakterienbefall der Harnwege (27 Patienten) zeigt sich zwar auch eine fortschreitende Einschränkung der Nierenfunktion im Laufe der Jahre und somit eine Progredienz des Leidens. Hier jedoch fanden sich über zwei und mehr Jahre Harnstoffwerte, die wenig erhöht (meist unter oder nur wenig über 80 mg%), zeitweise noch normal waren, selten Elektrolytstörungen mit Ausnahme einer Acidose. Hingegen war es nicht möglich nachzuweisen, daß die jungen Patienten, die große Totalmengen Phenacetin eingenommen hatten, häufiger Bakterien im Urin aufwiesen als diejenigen, die nur geringere Mengen eingenommen hatten. Ein direkter Zusammenhang zwischen täglich eingenommener Tablettenzahl und der Häufigkeit des Vorkommens von Bakterien im Urin läßt sich nicht feststellen.

Der Blutdruck lag bei 25 der 50 Personen systolisch über 150/95 mm Hg, nur bei neun davon diastolisch über 100, und zwar bei den älteren Personen. Das Durchschnittsalter dieser Leute betrug 60 Jahre. Werte über 200 mm Hg waren nur bei sieben Personen vorhanden. Es läßt sich klinisch nicht immer sicher entscheiden, ob die Hypertonie durch eine altersbedingte Arterio-Arteriolosklerose oder durch die phenacetin-induzierte chronische interstitielle Nephritis bedingt ist. Auf diese differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bei älteren Patienten wurde von Stigler (47), Wollheim (54) und anderen Autoren hingewiesen.

Tab. 2. Harnstoffbefunde bei Gruppe A und C

Harnstoff		< 48 mg%	49—79 mg%	> 80 mg%
Gruppe A	(50 Patienten)	25	13	12
Gruppe C	(25 Patienten)	13	7	5

Eine Harnstofferhöhung war bei 50% der Patienten vorhanden (Tabelle 2). Über weitere Befunde bei zwölf Patienten, die eine Harnstofferhöhung über 80 mg% hatten, gibt Abbildung 2 Auskunft. Über die Verhältnisse der endogenen Kreatinin-Clearance

(in 70% pathologisch) und über die Phenolrotprobe orientiert Tabelle 3. Zwischen Ausmaß der Nierenschädigung, gemessen an der Funktionseinschränkung, und dem Auftreten einer Anämie waren die Beziehungen eindeutig. Die Anämie war nie besonders stark ausgeprägt. Die Werte blieben meist über 50%, manchmal sogar über 60% (Tabelle 4). Bei 13 von 29 Patienten waren die Retikulozyten über 15‰ erhöht, zum Teil sehr stark bis maximal 165‰, Innenkörper kamen zweimal vor, beide Male bei extrem hohen Retikulozytenzahlen. Im Gegensatz zu skandinavischen Autoren konnten wir in unserem Krankengut nur in Ausnahmefällen erhöhte Werte von Methämoglobin feststellen.

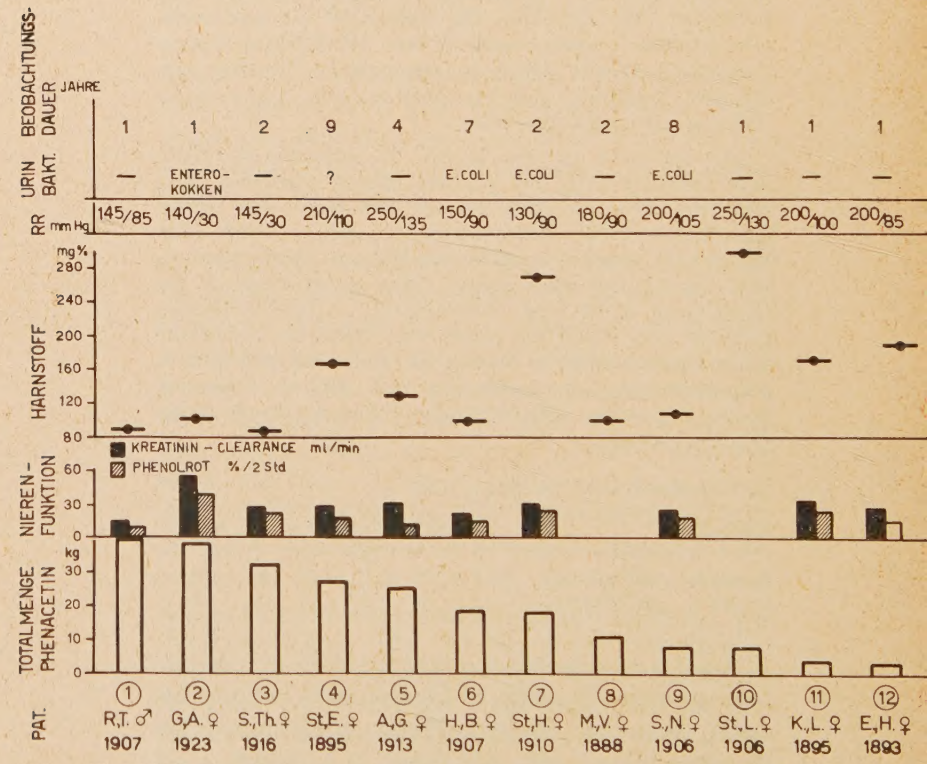


Abb. 2. Überblick über Befunde von 12 Patienten der Gruppe A mit Harnstofferhöhung über 80 mg%.

Tab. 3. Ausmaß der Niereninsuffizienz bei Patienten von Gruppe A und C (gemessen an der Kreatinin-Clearance und Phenolrotprobe)

Kreatinin-Clearance	> 72 ml/min	71—60	59—40	< 40 ml/min
Gruppe A untersucht: 48 Patienten	9	13	15	11
Gruppe C untersucht: 23 Patienten	12	2	4	5
Phenolrotprobe	**> 60%/2 Std.**	**59—50**	**49—35**	**< 34%/2 Std.**
Gruppe A untersucht: 47 Patienten	15	13	8	11
Gruppe C untersucht: 23 Patienten	13	4	3	3

Tab. 4. Hämoglobinwerte von Gruppe A und C

Hämoglobin	> 80%	79—60	59—50	< 50%
Gruppe A untersucht: 50 Patienten	26	17	4	3*
Gruppe C untersucht: 25 Patienten	11	10	3	1

* Patienten mit Blutungsquellen

25mal wurde daraufhin untersucht. Nur in fünf Fällen ergab sich ein positiver Befund geringen Ausmaßes. Zwei dieser Patienten hatten eine starke Nierenfunktionseinschränkung, die übrigen nur eine mäßige. Auch zur eingenommenen Totalmenge ließ sich hier keine Korrelation finden.

Elektrolytstörungen waren bei diesen 50 Patienten Ausnahmebefunde. Am häufigsten (zwölfmal) wurde eine Acidose nachgewiesen.

Aspektmäßig war bereits bei der ersten Untersuchung das typische graubräunliche Hautkolorit, das an ein chronisches Nierenleiden denken ließ, bei 17 Patienten festzustellen. Von den fünf Patienten mit leichter Methämoglobinämie wiesen vier diese

Veränderung des Teints auf. Bei den übrigen 13 konnten nicht einmal Spuren von Methämoglobin nachgewiesen werden. Man muß hier annehmen, daß die verzögerte Ausscheidung der Urochrome zum Bild der „schmutzig-grauen Zyanose" geführt hatte (3).

Auffallend oft waren psychische Abnormitäten oder psychiatrische Krankheitssymptome vorhanden, nämlich bei 30 Patienten. Am häufigsten wurde ein depressives Syndrom oder eine Psychopathie mit Stimmungslabilität festgestellt. Fünf der 50 schmerzmittelgewohnten Patienten dieser Gruppe trieben außerdem Abusus mit Alkohol, vier nahmen mißbräuchlich noch andere Medikamente, meist Schlafmittel, ein.

Als Grund, der zum Abusus geführt hatte, wurden in 75% Kopfschmerzen angegeben. Nur bei acht von diesen 50 Personen konnten Schmerzzustände und die Schmerzangaben auf organische Leiden zurückgeführt werden (Tabelle 5). Zweimal bestätigten Biopsien und viermal Autopsien die klinisch angenommene chronisch interstitielle Nephritis (Abbildung 3). Bei den Autopsien fanden sich stets Papillennekrosen.

Tab. 5. Verteilung des Abususgrundes in den einzelnen Gruppen

	A (n = 50)	B (n = 16)	C (n = 25)	D (n = 59)
Kopfweh	37	15	19	45
andere Algien	8	—	2	6
Stimulationen	5	1	4	8

Harnwegsinfekte ohne Niereninsuffizienz

Die Gruppe B wurde gebildet von Patienten mit chronischer Harnwegsinfektion, bei denen noch keine Nierenfunktionseinschränkung nachgewiesen

werden konnte. Da besonders von amerikanischer Seite (15, 18) das isolierte Vorkommen von Zystitis ohne aszendierende Komponenten gewiß berechtigterweise negiert wird, muß auch hier mit einer beginnenden chronischen Pyelonephritis oder destruierenden interstitiellen Nephritis (48) gerechnet werden. Der Blutdruck war bei zehn Personen systolisch über 150 mm Hg, diastolisch sechsmal über 100 mm Hg, durchwegs bei über 55jährigen. Die Hartnäckigkeit der Harnwegsinfekte könnte in der fortdauernden Unterstützung der Infektion durch die Abbauprodukte des Phenacetins bedingt sein, wie es Masshoff und Hollmann (25) angenommen haben.

Die Abususdauer war durchschnittlich 14 (2—26) Jahre. Die Tagesmenge betrug 0,9 (0,25—2,5 g = drei bis vier Tabletten), die konsumierte Gesamtmenge 5,08 kg (0,46—18,1 kg). Bei Beginn des Abusus waren diese Patienten durchschnittlich 34 Jahre alt, zu Beginn der ärztlichen Behandlung im Mittel 48 Jahre (Abbildung 1). Im Alter und in der Abususdauer ergibt sich kein wesentlicher Unterschied zur Gruppe A. Wohl aber besteht eine beträchtliche Differenz hinsichtlich der Gesamtmenge des eingeommenen Phenacetins. Dort waren es 9,6 kg, hier nur 5,08 kg, also gut die Hälfte. Die Annahme liegt nahe, daß bei dieser zweiten Gruppe die Nierenschädigung durch das Phenacetin erst im Entstehen begriffen war und mit Laboratoriumsmethoden aber noch nicht erfaßt werden konnte.

Unter den Bakterien fanden sich E. coli sechsmal, Enterokokken zweimal, Proteus zweimal, Klebsiella einmal, Mischflora von Coli und Enterokokken einmal. Im Sediment waren reichlich bis massenhaft Leukozyten, nur vereinzelt Erythrozyten zu finden. Eine Anämie war nur zweimal vorhanden, die Retikulozyten waren bei fünf von neun Fällen über 15‰. Methämoglobin wurde nie nachgewiesen. Eine Blutdruckerhöhung über 150/95 mm Hg war bei zehn der 16 Patienten vorhanden, immerhin bei einem Durchschnittsalter von 60,5 Jahren. Eine schmutziggraue Hautverfärbung wurde in dieser Gruppe nicht beobachtet.

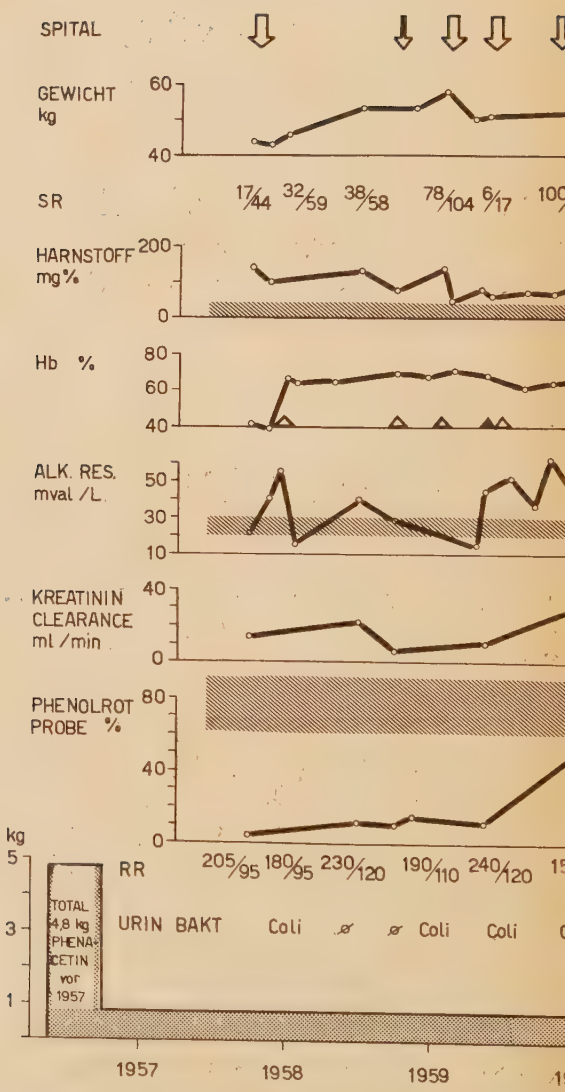
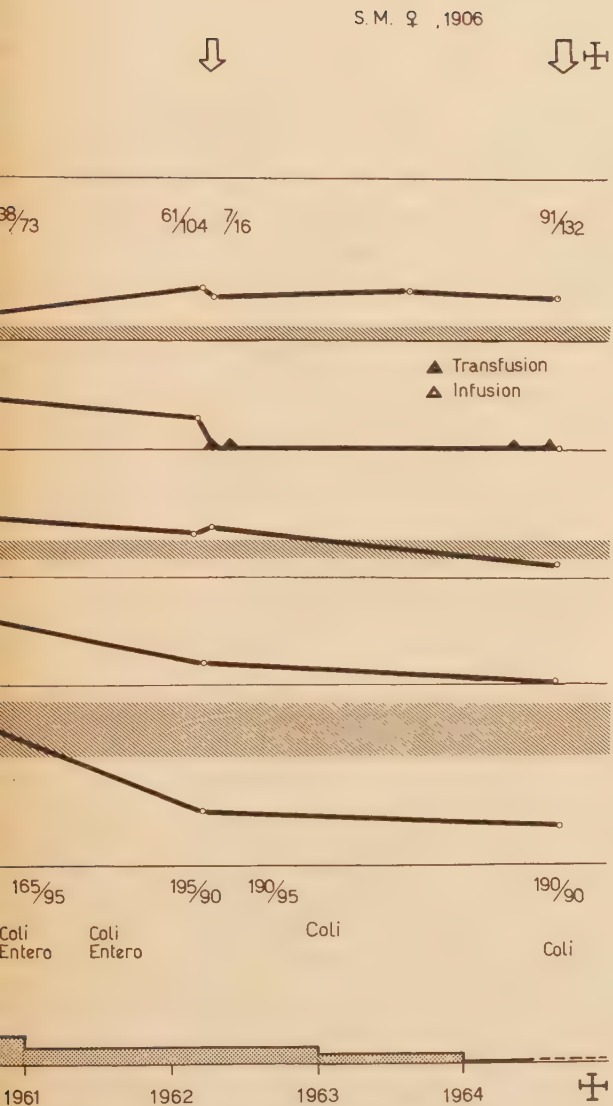


Abb. 3. Typischer Verlauf einer chronisch-interstitiell



s über sieben Jahre.

Als Abususgrund wurden auch hier Kopfschmerzen (in 15 von 16 Fällen) angegeben. Oft handelte es sich um nervöse, überreizte oder vegetativ labile Personen, einmal bestand eine eindeutige Depression.

Verdacht auf frühere Nierenleiden

Die inhomogene Gruppe C umfaßt 25 Patienten, vier Männer und 21 Frauen, die nach ihren Angaben irgendwann in ihrem Leben vor Beginn des Abusus an einer Harnwegskrankheit gelitten hatten. Es handelte sich einerseits um 18 Fälle, mit Angabe von Pyelitis 15mal (nur sechs Patienten ein- bis dreimal rezidivierend), um Steinleiden einmal (zwei Anfälle) und um Glomerulonephritis zweimal (ohne Rezidiv). Diese Patienten wurden vorsichtshalber in die Sondergruppe C aufgenommen, obwohl wahrscheinlich in der Mehrzahl der Fälle das jetzige Nierenleiden eher auf den Phenacetinabusus als auf das meist lange (durchschnittlich 22 Jahre) zurückliegende frühere Leiden zurückzuführen war. Zwischen der angegebenen früheren Harnwegserkrankung und dem Abususbeginn lagen durchschnittlich 14,5 Jahre. Anderseits sind hier eingeordnet sieben Personen, bei denen auf Grund des röntgenologischen oder des autoptischen (5) Befundes eine Nierenmißbildung (einmal Hydronephrose, zweimal Zystenniere) oder ein vom Phenacetinabusus sicher unabhängiges Nierenleiden anzunehmen war (je einmal maligne Nephrosklerose, Nierenarterienstenose, Nephrocalcinose).

Der Blutdruck lag in 13 der Fälle systolisch über 150 mm Hg, achtmal diastolisch über 100 mm Hg; sieben dieser Personen waren über 55 Jahre alt. Von den psychischen Veränderungen, festgestellt in 40%, waren Depression in fünf Fällen, ausgesprochene Debilitas zweimal vorhanden.

Das Durchschnittsalter dieser Personen betrug bei der Erfassung 51 Jahre, das Alter bei Abususbeginn 43 Jahre, die mittlere Abususdauer acht (0,3—25) Jahre (Tabelle 1). Die mittlere Tagesdosis lag bei 1,2 g (sechs Tabletten Phenacetin oder 0,25—3,75 g),

die Gesamtdosis im Durchschnitt bei 3,8 kg (0,45 bis 19 kg).

Die Frage, ob das Krankheitsbild der Nierenleiden dieser Gruppe anders aussehe als in den beiden ersten Gruppen, muß verneint werden für all diejenigen Fälle, in denen nach dem Laboratoriumsbefund eine renale Insuffizienz nachweisbar war. Da das stumme Intervall zwischen früherer Harnwegsaffektion und dem jetzigen schweren renalen Leiden in der Periode des Phenacetinabusus stets mehr als die von Reubi (36, 37, 38) für einen Kausalzusammenhang maximal noch als möglich angegebenen zehn Jahre betrug, läßt sich eine Beziehung der früheren Affektion mehrheitlich als unwahrscheinlich bewerten. Auch bei den in diese Gruppe einbezogenen Fällen mit renaler Mißbildung scheint eine Begünstigung des Krankheitsprozesses durch den Phenacetinabusus vorzuliegen, da die schon vorhandene Veränderung allein nicht bereits in diesem Zeitpunkt zu einer Niereninsuffizienz hätte führen müssen.

Normaler Nierenbefund

Die Gruppe D umfaßt 59 Patienten (40% aller Abususfälle), 18 Männer und 41 Frauen, bei denen sich kein Hinweis auf ein Nierenleiden finden ließ. Die durchschnittliche Dauer des Abusus war hier mit 10,5 Jahren (0,5—30) geringer, die tägliche Einnahme betrug im Mittel 1,25 g (0,25—5 g), die durchschnittliche Totalmenge 5 kg (0,3—30 kg), das heißt immerhin 20000 Tabletten. Abbildung 4 gibt für diese Gruppe einen Überblick über Abususdauer, Tagesdosis und Gesamtmenge, die sich als Funktion der beiden erstgenannten in Form einer Hyperbel darstellen läßt. Im Vergleich dazu zeigt Abbildung 5 die Verhältnisse für Gruppe A, wobei Totalmengen über 16 kg dort von zehn Personen, hier nur von zwei Personen konsumiert wurden.

Die Altersstruktur dieser Gruppe ist anders als die der vorher besprochenen. Dies zeigt sich weni-

ger im niedrigeren Durchschnittsalter von 33 Jahren bei Abususbeginn als vielmehr im Alter zur Zeit der Erfassung durch die Poliklinik mit 43,4 Jahren. Dadurch wird deutlich, wie stark gerade die jüngeren Leute in dieser Gruppe vorherrschen (Abbildung 1). Die Erfassung erfolgte hier noch vor Eintreten einer renalen Schädigung.

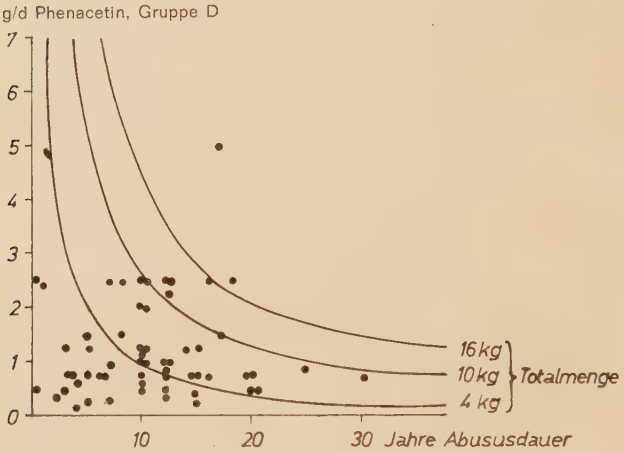


Abb. 4

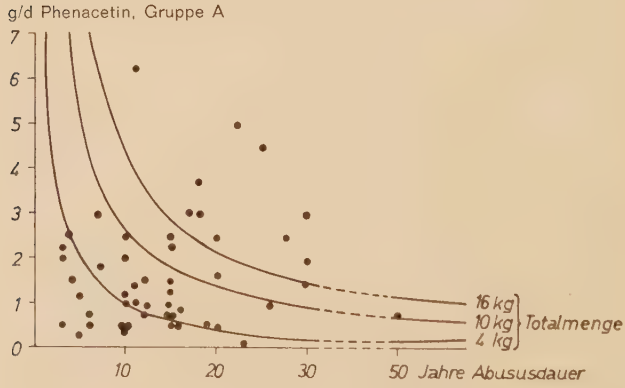


Abb. 5

Abb. 4 und 5. Überblick über die Phenacetineinnahme in Tagesdosis (g/d), Abususdauer und der sich daraus ergebenden Totalmenge für Gruppe D und A.

Als Grund für den Abusus gaben 45 dieser 50 Personen Kopfschmerzen an. Als wesentlicher Faktor für deren Genese kann eine vegetative Dystonie angesehen werden, die in den Krankengeschichten von 19 dieser Fälle ausdrücklich festgehalten ist. Auch funktionelle Magenbeschwerden wurden achtmal angegeben. Zur Stimulation wurden die Mittel siebenmal genommen. Noch andere Medikamente (Schlaftabletten) wurden von vier Personen regelmäßig eingenommen. Chronischer Alkoholismus lag bei fünf dieser Patienten vor. Schwerere psychische Alterationen, die eine spezielle psychiatrische Untersuchung angezeigt erscheinen ließen (Depression), waren hier prozentual mit 33% längst nicht so hoch wie in der Gruppe A mit 59% und in der Gruppe C mit 40%.

Pathologische Methämoglobinwerte fanden sich hier zweimal, mäßige Anämie mit Hämoglobinwerten zwischen 65 und 70% dreimal, Erhöhung der Retikulozytenzahl über 15‰ zwölfmal (nur gering erhöht bis 24‰). Blutdruckwerte systolisch über 150 mm Hg waren in 13 von 50 Fällen vorhanden; dies betraf die älteren Personen dieser Gruppe mit Durchschnittsalter von 51,6 Jahren, diastolisch waren Werte über 100 mm Hg neunmal ermittelt worden.

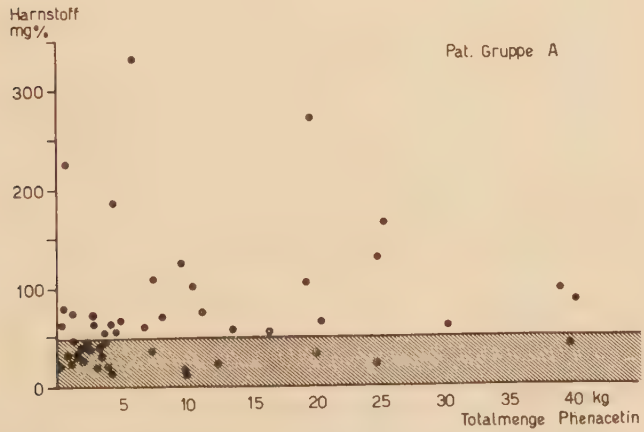


Abb. 6. Untersuchung der Beziehung zwischen Harnstoffwerten und Totalmenge des eingenommenen Phenacetins.

Diskussion

Unter 150 Personen mit beträchtlichem Abusus phenacetinhaltiger Analgetika fanden sich in 91 Fällen, also in 60%, Nieren- oder Harnwegserkrankungen. Der Medikamentenabusus, der durchschnittlich im Alter von 34 bis 43 Jahren begonnen wurde, dauerte bis zur Feststellung einer Erkrankung oder bis zum Aufsuchen eines Arztes rund 8—14 Jahre. Während dieser Zeit betrug die tägliche Phenacetineinnahme durchschnittlich 1—1,75 g, was einer Tagesdosis von vier bis sieben Tabletten à 0,25 g entspricht. Demnach waren bei der ärztlichen Erfassung bereits insgesamt 4—10 kg an reinem Phenacetin eingenommen worden, das sind 12000 bis 35000 Tabletten. 80% dieser Personen waren Frauen.

Die Gruppe mit bereits manifester Niereninsuffizienz, die ein Drittel aller Fälle umfaßt, wirft die Frage nach einer Korrelation zwischen Ausmaß des Abusus und renaler Schädigung auf. Wir können dabei die Annahme von Lindeneg (22) sowie Larsen und Moeller (20) nicht bestätigen, daß stets zwischen eingenommener Phenacetinmenge und Schwere der Niereninsuffizienz eine eindeutige Beziehung bestehe (als Bezugswerte gelten Kreatinin-Clearance oder Harnstofferhöhung; Abbildung 5 und 6).

Hingegen läßt sich sagen, daß bei einer Einnahme von über 12 kg Phenacetin die doppelte Anzahl von Patienten an einer Niereninsuffizienz erkrankt ist (14 von 50 Patienten der Gruppe A mit Nierenschaden) im Vergleich zu sieben von 59 Patienten der Gruppe D ohne Nierenschaden. Diese Korrelation wird noch eindrücklicher dadurch, daß aus der Gruppe D ohne Nierenläsion von den sieben Patienten, die mehr als 12 kg eingenommen hatten, nur einer über 20 Jahre oder länger phenacetinhaltige Analgetika benutzte, während ein Abusus über 20 Jahre in Gruppe A in acht der 14 Fälle mit Einnahme über 12 kg angegeben wurde.

Weiterhin wurde untersucht, ob die Anämie eine Abhängigkeit von der Dauer der Einnahme oder von

der eingenommenen Menge des Medikamentes zeigt (27). Im allgemeinen läßt sich auch hier keine deutliche Korrelation nachweisen. Im Gesamtdurchschnitt jedoch hatten etwa 40% der Fälle mit Nierenschaden eine leichte, rund 10% eine schwere Anämie.

Auch für den Bakterienbefall der Harnwege läßt sich keine regelmäßige Abhängigkeit vom Ausmaß des Abusus nachweisen. Das mag darauf hindeuten, daß nicht die Milieuveränderung und Ansäuerung des Urins durch Ausscheidung von Phenacetinmetaboliten (1) oder die veränderte Aminosäureausscheidung (53) ursächlich mit der mikrobiellen Besiedlung der Harnwege zusammenhängt und erst die entzündlichen Veränderungen der Harnwege sekundär zur interstitiellen Nephritis führen, sondern daß vielmehr das durch Phenacetin und seine Abbauprodukte eventuell hämatogen im Sinne der interstitiellen Nephritis geschädigte Nieren- und Nierenbeckengewebe zum Locus minoris resistentiae für Bakterien wird. Dabei sind Männer der sekundären Harnwegsinfektion weniger ausgesetzt als Frauen.

Die Häufigkeit psychischer Abnormität und Psycholabilität unter den Abususpatienten tritt auch in unserem Krankengut hervor (8). Besonders Gruppe A mit Niereninsuffizienz, in der bei fast 60% psychische Abnormität beobachtet wurde, gibt einen Hinweis darauf, wie anfällig Psycholabile für den Tablettenmißbrauch sind. Bei unseren Patienten waren für die Phenacetineinnahme seltener die Doppelbelastung in Haushalt und Beruf und die sich daraus ergebende allgemeine Erschöpfung ausschlaggebend, als vielmehr seelische Konflikte, vor allem infolge schlechter Eheverhältnisse. Hierzu wiederum trug wohl oft die präformierte psychopathische Persönlichkeit der Patienten bei.

Die Stimulation durch die Tabletten scheint bei unseren Personen, von denen keiner in der Uhrenindustrie oder einem ähnlichen Betrieb mit Feinarbeit beschäftigt war, keine wesentliche Rolle zu spielen. Ganz allgemein sind als Grund für den

Tablettenabusus Kopfschmerzen ausschlaggebend, nachgewiesen in 77%, die mehrheitlich einen psychosomatischen, nicht einen renalen oder anders gearteten somatischen Ursprung haben. Andere Schmerzen (Rücken-Kreuzschmerzen) kommen mit rund 10% erst in zweiter Linie in Betracht (Tabelle 5).

Zusammenfassung

150 Patienten, die längere Zeit phenacetinhaltige Analgetika im Sinne eines Abusus (mittlere Gesamtmenge: 12000—35000 Tabletten) eingenommen hatten, kamen zwischen 1962 und 1965 in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel zur Beobachtung. Von ihnen wiesen 60% (91 Personen) eine Erkrankung der Nieren oder ableitenden Harnwege auf. In einer ersten Gruppe mit 50 Fällen, also bei einem Drittel aller Abususfälle, wurde das klinische Bild der chronisch interstitiellen Nephritis mit nachweisbarer Niereninsuffizienz gefunden. Eine zweite Gruppe von 10% (16 Patienten) wies einen chronischen Harnwegsinfekt (Zystopyelitis) auf, doch ohne objektivierbare renale Insuffizienz. Eine dritte Gruppe mit 17% (25 Patienten) zeigte den ähnlichen Befund einer chronischen Nierenerkrankung wie die erstgenannte Gruppe, wobei aber in der Anamnese eine früher durchgemachte Harnwegserkrankung zu eruieren war. Hierbei fand sich aber nur in sieben Fällen ein sicher vom Phenacetinabusus unabhängiges Nierenleiden. Rund 40% aller Personen mit Phenacetinmißbrauch, die vierte Gruppe mit 59 Patienten, wiesen keinerlei Symptome auf, die auf eine organische Phenacetinschädigung schließen ließen. Bei diesen Personen hatte der Medikamentenabusus durchschnittlich weniger lange gedauert. Eine chronische interstitielle Nephritis fand sich vorzugsweise bei Frauen im mittleren bis höheren Lebensalter mit durchschnittlich über acht bis 14 Jahre dauerndem Medikamentenabusus und einer Tagesdosis von vier bis sieben Tabletten. Vor allem waren überlastete, psycho- und vegetativ-labile Personen betroffen. Von den Personen mit chronischem Phenacetinmiß-

brauch, die eine Erkrankung der Harnwege aufwiesen, hatten nur 7,7% (sieben von 91) ein bereits bestehendes Nierenleiden. Bei der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle von chronisch interstitieller Nephritis ist die Annahme naheliegend, daß der Phenacetinabusus ätiologisch der Nierenerkrankung zugrunde liegt.

Phenacetin abuse and renal disease

150 patients who had taken excessive amounts of phenacetin-containing analgesics over long periods of time (mean total intake: 12.000—35.000 tablets) were studied at the University Medical Policlinic, Basle, between 1962 and 1965. Ninety-one of them (60%) had disease of the kidneys or urinary tract. 50 patients (33% of all cases of phenacetin abuse) showed the clinical picture of chronic interstitial nephritis with demonstrable renal failure. In 16 patients (10%) there was chronic urinary tract infection without demonstrable renal function impairment. In 25 patients (17%) there was chronic renal disease (as in the first group, but with a history of earlier urinary-tract disease, but only in seven of them was there renal disease definitely independent of phenacetin abuse. — In about 40% of all persons who had had an excessive phenacetin consumption (a fourth group, of 59 patients) there were no symptoms pointing to organic damage caused by phenacetin. But in these patients the excessive intake had, on an average, been for a shorter peroid. Chronic interstitial nephritis occurred predominantly in women of middle or higher age, after an average of 8—14 years of continuous intake of phenacetin-containing analgesics, at a daily dosage of 4—7 tablets. Persons who were emotionally unstable or whose autonomic nervous system showed signs of instability were most commonly affected. Of the 91 patients with chronic phenacetin abuse and urinary-tract disease only seven (7.7%) had previously existing renal disease. The overwhelming majority of cases of chronic interstitial nephritis had an excessive intake of phenacetin as the cause of the renal disease.

Literatur

(1) Bengtsson, U.: Acta med. scand. Suppl., 388, (1962).

(2) Fabre, J., J. Jeandet, F. Chatelanat: Etude anatomo-clinique des pyelonéphrites et néphrites interstitielles. (Bern 1964).

(3) Frey, J.: In: Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Physiologie. Hrsg. v. L. Heilmeyer (Stuttgart 1960), S. 251.

(4) Friis, Th., J. Fogk, N. J. Nissen: Erythrocytleretiden hos Fenacetin spisere medoduden Nyreinsufficiens. Ugeskr. Laeg. 121 (1959), 1759.

(5) Gloor, F.: Die doppelseitige chronische, nicht-obstruktive interstitielle Nephritis. (Göttingen 1961).
(6) Gloor, F.: Schweiz. med. Wschr. 92 (1962), 61.
(7) Grimlund, K.: Acta med. scand. Suppl., 405, (1963).
(8) Gsell, O., P. Kielholz, J. J. Hegg: Schweiz. med. Wschr. 91 (1961), 1529.
(9) Gsell, O., H. K. von Rechenberg, P. Miescher: Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 1673 u. 1718.
(10) Gsell, O.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 14 (1958), 124, Fasc. 2.
(11) Gsell, O.: Disk.-Bemerkung. In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung. Hrsg. v. Sarre, H. et al. (Stuttgart 1958). S. 50 u. 85.
(12) Harvard, B.: Ugeskr. Laeg. 119 (1957), 1692.
(13) Hengstmann, H.: Münch. med. Wschr. 108 (1966), 1489.
(14) Hensler, L.: Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 202 u. 213.
(15) Kimmelstiel, P.: Geriatrics 19 (1964).
(16) Kasanen, A., H. A. Salmi: Ann. Med. intern. Fenn. 50 (1961), 3, 195.
(17) Kasanen, A., J. Forsström, H. A. Salmi: Acta med. Scand. 172 (1962), 1, 15.
(18) Kass, E. H.: The Role of Asymptomatic Bacteriuria in the Pathogenesis of Pyelonephritis. In: Biology of Pyelonephritis (Boston 1960).
(19) Kielholz, P.: Schweiz. med. Wschr. 87 (1957), 1131.
(20) Larsen, K., O. Moeller: Acta med. scand. 164 (1959), 53.
(21) Leib-Stauffacher, U.: Genußmittel- und Tablettenkonsum in einer Bevölkerungsgruppe von Basel 1961. Inaug.-Diss. (Basel 1962).
(22) Lindeneg, O.: Phenacetin Poisoning and Renal Disease. Stud. in hon. N. I. Nissen (Hafniae 1958).
(23) Mannhart, M.: Krankheiten in ihrer Beziehung zu Genußmitteln in der Bevölkerung von Basel. Inaug.-Diss. (Basel 1962).
(24) Marti, H.: Schweiz. med. Wschr. 88 (1958), 1054.
(25) Masshoff, W., G. Hollmann: Internist (Berl.) 3 (1962), 629.
(26) Mertz, D. P.: Internist (Berl.) 3 (1962), 661.
(27) Miescher, P., A. Pletscher: Schweiz. med. Wschr. 88 (1958), 1056.
(28) Modde, H.: Mitt. österr. Sanit.-Verwaltung 65 (1964), 32.
(29) Moeschlin, S.: Phenacetinabusus und Phenacetinschäden in der Schweiz. In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung. Hrsg. v. Sarre, H. et al. (Stuttgart 1958).
(30) Müller, Th., P. Kielholz: Bull. eidg. Gesundh.-Amt B. 5 (1957).
(31) Nieth, H.: Diagnostische Methoden bei Nierenerkrankungen. Eine Broschürenreihe über die Niere. Hrsg. Ciba, 1960.
(32) Nissen, N. I., Th. Friis: Acta med. scand. 171 (1962), 125.
(33) Nissen, N. I., J. Pedersen: Acta med. scand. 119 (1957), 1639.
(34) Nordenfelt, D., D. Ringertz: Acta med. scand. 170 (1961), 385.
(35) Panzram, G.: Med. Klin. 59 (1964), 654.
(36) Reubi, F.: Disk.-Bemerkung. In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung. Hrsg. v. Sarre, H. (Stuttgart 1958), S. 46 u. 95.
(37) Reubi, F.: Pharm. Acta Helv. 33 (1958), 703.
(38) Reubi, F.: in: Nierenkrankheiten (Bern 1960), S. 485 ff.
(39) Sarre, H., U. Rogal: Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 2269.

(40) Sarre, H., A. Moench, R. Kluthe: Phenacetinabusus und Nierenschädigung, Symposion in Freiburg/Br., 1958 (Stuttgart 1958).
(41) Sarre, H.: Nierenschädigung bei chronischem Phenacetinabusus und Nierenschädigung. In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung (Stuttgart 1958), S. 78.
(42) Sarre, H.: In: Nierenkrankheiten (Stuttgart 1967).
(43) Schaub, F., A. Bühlmann, C. Maier: Schweiz. med. Wschr. 83 (1953), 626.
(44) Scheidegger, S.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 14 (1958), 139, Fasc. 2.
(45) Schweingruber, R.: Schweiz. med. Wschr. 85 (1955), 1162.
(46) Spühler, O., H. U. Zollinger: Z. klin. Med. 151 (1953), 1.
(47) Stigler, R.: Normaler und hoher Blutdruck und kardiovaskuläre Mortalität bei verschiedenen Völkern (Darmstadt 1964).
(48) Thiel, G., O. Spühler, E. Uehlinger: Dtsch. Arch. klin. Med. 209 (1964), 537.
(49) Thölen, H.: Disk. Bemerkung. In: Phenacetinabusus und Nierenschädigung. (Stuttgart 1958), S. 43 u. 101.
(50) Thölen, H., J. Voegtli, J., H. Renschler, A. Schäffer: Schweiz. med. Wschr. 86 (1956), 946.
(51) Uehlinger, E.: Die pathologische Anatomie der interstitiellen Nephritis. In: Phenacetinabusus u. Nierenschädigung, Hrsg. v.: Sarre et al. (Stuttgart 1958).
(52) Urban, H.: Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 223.
(53) Veraguth, F.: O. Spühler: Phenacetin und Niere. Festschrift Dr. Hommel Werke (Müllheim 1961), 293.
(54) Wollheim, E., J. Moeller: Hypertonie. In: Handbuch der inneren Medizin. Hrsg. v. G. v. Bergmann, W. Frey, H. Schwiegk (Berlin-Heidelberg-New York 1960), Bd. 9, V. Teil, S. 9 ff.
(55) Zollinger, H. U.: Die interstitielle Nephritis (Basel 1945).
(56) Zollinger, H. U.: Schweiz. med. Wschr. 85 (1955), 746.
(57) Zollinger, H. U. Die Pathologie der interstitiellen Nephritis. Regensburger Jahrb. f. ärztl. Fortbildung, 1956, Bd. IV, 1.
(58) Zollinger, H. U.: Niere u. ableitende Harnwege. Bd. 3 der Spez. Path. Anatomie. Hrsg. v.: Doerr, W., E. Uehlinger (Berlin-Heidelberg-New York 1966).
(59 a) Burry, A. F., P. de Jersey, D. Weedon: Med. J. Aust. 1 (1966), 873.
(59 b) Mac Gibbon, B., L. Loughridge, D. Hourihane, D. W. Boyd: Lancet 1961/I, 7.
(59 c) Lakey, W. H.: Canad. med. Ass. J. 85 (1961), 477.
(59 d) Kincaid-Smith, P. Lancet 1967/I, 859.
(59 e) Levin, N. W.: S. Afr. med. J. 36 (1962), 555.
(59 f) Buchanan, J. A.: N. Z. med. J. 60 (1961), 207.

Dr. U. Raillard-Peucker, Medizinische Universitäts-Poliklinik, CH-4056 Basel/Schweiz, Hebelstr. 1